

## CRITERES DE SELECTION

### ETUDE

Identité patient  
(coller étiquette patient)

Version 1.0 du  
10/03/2015

Investigateur :

Arc :

## VALIDATION DES CRITERES DE SELECTION

### Critères d'inclusion

1. Patients masculins ou féminins, ≥ 18 ans	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non										
2. Patients capables de comprendre et de donner par écrit leur consentement éclairé pour participer à cette étude, ce qui inclut toutes les évaluations et procédures spécifiées dans le présent protocole.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non										
3. Patients qui acceptent de passer la biopsie de tissu tumoral obligatoire à la sélection et à la fin du Cycle 1, avec une biopsie tumorale facultative au moment de la progression de la maladie.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non										
4. Patients présentant des tumeurs malignes documentées (histologiquement ou cytologiquement prouvées) non résécables, localement avancées ou métastatiques :  <del>Cancer urothelial (CU), y compris cancer du bassin rénal, de l'uretère, de la vessie ou de l'urètre, avec le cancer urothelial (cellules transitaires) comme histologie prédominante (&gt;50%)</del>  <del>Cancer du poumon à petites cellules (CPPC) avec preuve radiographique d'un stade avancé de la maladie.</del>  <del>Cancer de l'endomètre (CE) de tout sous-type histologique</del>  <del>Cholangiocarcinome (CC) : adénocarcinome non résécable ou métastatique des voies biliaires intra- et/ou extra-hépatiques.</del>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non										
5. Les patients atteints de CU, de CPPC et de CE doivent avoir reçu au préalable un traitement anti-PD-(L) 1 avec une meilleure réponse complète (RC)/ réponse partielle (RP) ou une maladie stable (MS) durable (définie comme ≥3 mois de MS) (sous traitement d'entretien PD-(L) 1 chez les patients atteints de CPPC). Les patients doivent avoir reçu le traitement standard approuvé avant de recevoir le traitement anti-PD-(L) 1, mais aucun traitement anticancéreux supplémentaire (expérimental ou autre) depuis la progression sous traitement anti-PD(L) 1. Les patients atteints de CC seront éligibles sans traitement anti-PD-(L) 1 préalable et avec au moins une ligne antérieure de traitement systémique standard.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non										
6. Patients atteints d'une maladie mesurable selon RECIST v1.1 (Voir ANNEXE 9)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non										
7. Patients dont l'indice de performance (IP) de l'ECOG est de 0 ou 1, et dont l'espérance de vie prévue est de ≥3 mois (voir annexe 5)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non										
8. Les patients doivent avoir une fonction adéquate des organes, comme indiqué par les valeurs biologiques suivantes :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Système</th> <th style="text-align: right; padding: 2px;">Valeur biologique</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">Hématologique</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Numération absolue des neutrophiles (NAN)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">≥1 000/<math>\mu</math>l</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Plaquettes</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">≥75 000/<math>\mu</math>l</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Hémoglobine</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">≥ 9g/dl ou ≥5,6 mmol/l<sup>a</sup></td> </tr> </tbody> </table>	Système	Valeur biologique	Hématologique		Numération absolue des neutrophiles (NAN)	≥1 000/ $\mu$ l	Plaquettes	≥75 000/ $\mu$ l	Hémoglobine	≥ 9g/dl ou ≥5,6 mmol/l <sup>a</sup>	
Système	Valeur biologique										
Hématologique											
Numération absolue des neutrophiles (NAN)	≥1 000/ $\mu$ l										
Plaquettes	≥75 000/ $\mu$ l										
Hémoglobine	≥ 9g/dl ou ≥5,6 mmol/l <sup>a</sup>										

 <b>CENTRE GEORGES FRANÇOIS LECLERC</b> <i>Ensemble, dépassons le cancer</i>	<b>CRITERES DE SELECTION</b> <b>ETUDE</b> Investigateur :	Identité patient (coller étiquette patient) Arc :
Version 1.0 du 10/03/2015		

Système	Valeur biologique	
Rénal	Créatinine sérique ou clairance de créatinine (ClCr) mesurée ou calculée <sup>b</sup>	$\leq 1,5 \times$ limite supérieure de la normale(LSN) ou ClCr $\geq 30$ ml/min pour les patients ayant Un taux de créatinine $> 1,5 \times$ LSN
Hépatique	Bilirubine sérique totale	$\leq 1,5 \times$ LSN. Les patients atteints de la maladie De Gilbert ayant un taux de bilirubine sérique $\leq 3 \times$ LSN peuvent être inclus.
Aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine Aminotransférase (ALAT)		$\leq 3 \times$ LSN
Albumine		$\leq 5 \times$ LSN pour les patients présentant des Métastases hépatiques $\geq 2,8$ g/dl
Coagulation	Rapport international normalisé (INR) Ou temps de prothrombine (TP) ou Temps de céphaline activé (TCA)	$\leq 1,5 \times$ LSN à moins que le patient ne reçoive un traitement anticoagulant tant que le TP ou le TCA se situe dans la fourchette Thérapeutique de l'utilisation prévue des anticoagulants <sup>c</sup>
9. Femmes en âge de procréer qui acceptent d'utiliser une méthode de contraception très efficaces (voir annexe 4) pendant l'étude, à compter de 2 semaines avant la première dose et jusqu'à 6 mois après la dernière dose du produit à l'étude.		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
10. Patients masculins qui acceptent d'utiliser une méthode de contraception adéquate à compter de la première dose du produit à l'étude jusqu'à 6 mois après la dernière dose du produit à l'étude et de s'abstenir de faire un don de sperme pendant cette période.		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

**CRITERES DE SELECTION**
**ETUDE**

 Identité patient  
 (coller étiquette patient)

Investigateur :

Arc :

## Critères de non inclusion

1.	Femmes enceintes ou qui prévoient de débuter une grossesse avant, pendant ou dans les 6 mois suivant la dernière dose du produit à l'étude ; femmes qui n'allaitent ; femme en âge de procréer n'utilisant pas et ne souhaitant pas utiliser une méthode de contraception très efficace (voir annexe 4).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
2.	Patients atteints des tumeurs malignes du système nerveux central (SNC) ; patients présentant des métastases connues et non traitées du SNC ou leptoméningées, ou une compression de la moelle épinière, patients présentant l'une des affections ci-dessus non contrôlées par une chirurgie ou une radiothérapie antérieurs, ou patients présentant des symptômes suggérant une atteinte du SNC pour laquelle un traitement est nécessaire.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
3.	Patients présentant une maladie cardiovasculaire importante, telle qu'une maladie cardiaque de classe II ou supérieure selon la New York Heart (NYHA) (voir annexe 6), un infarctus du myocarde dans les 3 mois précédant l'inclusion, des arythmies instables ou un angor instable.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
4.	Patients avec :  Thrombose active, ou antécédents de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, dans les 4 semaines précédant la première dose du produit à l'étude, à moins qu'elle ne soit traitée de manière adéquate et que l'investigateur la considère comme stable.  Saignement actif non contrôlé ou diathèse hémorragique connue.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
5.	Patients présentant une maladie ou affection pulmonaire importante, notamment :  Antécédents de maladie pulmonaire interstitielle, de fibrose pulmonaire.  Antécédents de maladie inflammatoire pulmonaire, de pneumonie interstitielle ou autre, de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
6.	Patients présentant une maladie ou affection gastro-intestinale importante, actuelle ou récente (dans les 6 mois), notamment :  Antécédents de maladie inflammatoire de l'intestin.  Diarrhée de grade ≥2 dans les 2 semaines précédant la première dose du produit à l'étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
7.	Patients présentant une maladie ou affection oculaire importante, notamment des antécédents de troubles auto-immuns ou inflammatoires, par ex. une épisclérite, une uvéite ou une iritis.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
8.	Patients présentant une maladie auto-immune active, connue ou suspectée, ou ayant des antécédents documentés de maladie ou de syndrome auto-immun, nécessitant des stéroïdes systémiques ou d'autres médicaments immunosuppresseurs (voir section 6.1)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
9.	Patients ayant des antécédents de transplantation d'organes (par ex. Transplantation de cellules souches ou d'organes solides)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
10.	Patient ayant des antécédents connus de virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (anticorps VIH ½) ou d'infection active connue par le virus de l'hépatite B (VHB) (par ex. réactif à l'AgHBs) ou le virus de l'hépatite C (VHC) (par ex. l'ARN du VHC (qualitatif) est détecté). (Les porteurs inactifs d'HBsAg avec un agent antiviral prophylactique sont autorisés).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
11.	Patients présentant toute autre infection grave/active/ non contrôlée, tout infection nécessitant des antibiotiques parentéraux ou une fièvre inexplicable >38°C dans les 2 semaines précédant les premières doses du produit à l'étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
12.	Patients présentant toute autre affection médicale préexistante grave, engageant le pronostic vital ou instable (en dehors de la tumeur maligne sous-jacente), y compris un dysfonctionnement ou une défaillance important(e) du système organique, une ou plusieurs anomalies biologiques cliniquement	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

Version 1.0 du  
 10/03/2015

**CRITERES DE SELECTION**
**ETUDE**

 Identité patient  
 (coller étiquette patient)

Investigateur :

Arc :

<p>significatives, une affection psychiatriques ou une altération de l'état mental qui, de l'avis de l'investigateur, soit compromettrait la sécurité du patient, soit interférerait avec l'obtention du consentement éclairé, la conformité aux procédures de l'étude ou l'évaluation de la sécurité d'emploi du ou des produits de l'étude.</p>		
13.	Traitement antérieur par un anticorps anti-LAG-3 ou anti TIM-3 ou association de ces 2 anticorps avec un anticorps anti-PD-(L) 1 ou avec tout autre traitement systémique ou localisé.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> non
14.	Tout agent antinéoplasique pour la tumeur maligne primaire (standard ou expérimental) avec une toxicité retardée dans les 4 semaines ou 5 demi-vies d'élimination, selon l'éventualité la plus courte, avant la première dose du produit à l'étude, à l'exception des nitrosourées et de la mitomycine C dans les 6 semaines précédant la première dose du produit à l'étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> non
15.	Tout autre traitement expérimental dans les 2 semaines précédent l'étude ; cela inclut la participation à toute étude d'intervention thérapeutique sur des dispositifs médicaux ou des soins de soutien.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> non
16.	<p>Radiothérapie :</p> <p>Pour les lésions cibles, dans les 4 semaines précédant la première dose du produit à l'étude, à moins qu'une PM ait été documentée dans la lésion après la radiothérapie.</p>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> non
17.	Utilisation de vaccins vivants contre les maladies infectieuses (par ex. la varicelle) 4 semaines avant la première dose du produit à l'étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> non
18.	Hormonothérapie immunosuppressive ou systémique (>10 mg par jour d'équivalent de prednison) dans les 2 semaines précédent la première dose du produit à l'étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> non
19.	Utilisation de prophylactique de facteurs de croissance hématopoïétiques dans la semaine précédent la première dose du produit à l'étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> non
20.	Patients ayant des antécédents de toxicités importantes associées à l'administration antérieures d'inhibiteurs des points de contrôle immunitaires qui ont nécessité l'arrêt définitif de ce traitement.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> non
21.	Patients présentant une hypersensibilité connue ou suspectée à l'un des excipients du produit à l'étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> non
22.	Patients présentant une toxicité de grade >1 non résolue à tout traitement antinéoplasique antérieur, à l'exception d'une alopecie persistante de grade 2, d'une neuropathie périphérique, d'une diminution de l'hémoglobine, d'une lymphopénie, d'une hypomagnésimie et/ou d'une défaillance d'un organe terminale adéquatement prise en charge par un traitement hormonal substitutif (THS).	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> non
23.	Patients qui ne se remettent pas suffisamment d'une intervention chirurgicale antérieure, ou patients ayant subi une intervention chirurgicale importante dans les 4 semaines précédent la première dose du produit à l'étude.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> non
24.	Patients dont l'incapacité à se conformer aux exigences du protocole est connue ou prévisible, selon l'avis de l'investigateur.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> non

Date : \_\_\_\_\_

 <b>CGFL</b> CENTRE GEORGES FRANÇOIS LECLERC <i>Ensemble, dépassons le cancer</i>	<b>CRITERES DE SELECTION</b> <b>ETUDE</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 1.0 du 10/03/2015	Investigateur :	Arc :

Signature de l'investigateur : \_\_\_\_\_